

Xarelto®

2,5 mg 2x denně + ASA 100 mg 1x denně^{1,f}

INDIKOVÁNO PRO ICHS NEBO SYMPTOMATICKÉ PAD

↓ 26 %
RRR
v porovnání
se samotnou ASA

Významné **snížení** rizika úmrtí
z KV příčin, IM nebo CMP^b
u pacientů s chronickou ICHS¹

↓ 23 %
RRR
v porovnání
se samotnou ASA^a

Významné **snížení** rizika
mortality^c u pacientů
s chronickou ICHS¹

**HRAZENO OD 1. 11. 2019
PRO PACIENTY S ICHS**

V celkové populaci studie COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná)
bylo pozorováno významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo
CMP (24 % RRR^d) a rizika mortality za všech příčin (18 % RRR^e).²

 **Xarelto®**
rivaroxaban

Významný pokles mortality



Xarelto® ve vaskulární dávce plus ASA

Významné snížení rizika celkové mortality v porovnání s ASA samotnou¹

16 574

Populace s ICHS



**V celkové populaci studie COMPASS
(Xarelto® + ASA vs. ASA samotná) bylo pozorováno
významné snížení rizika mortality za všech příčin
(18 % RRR).²**

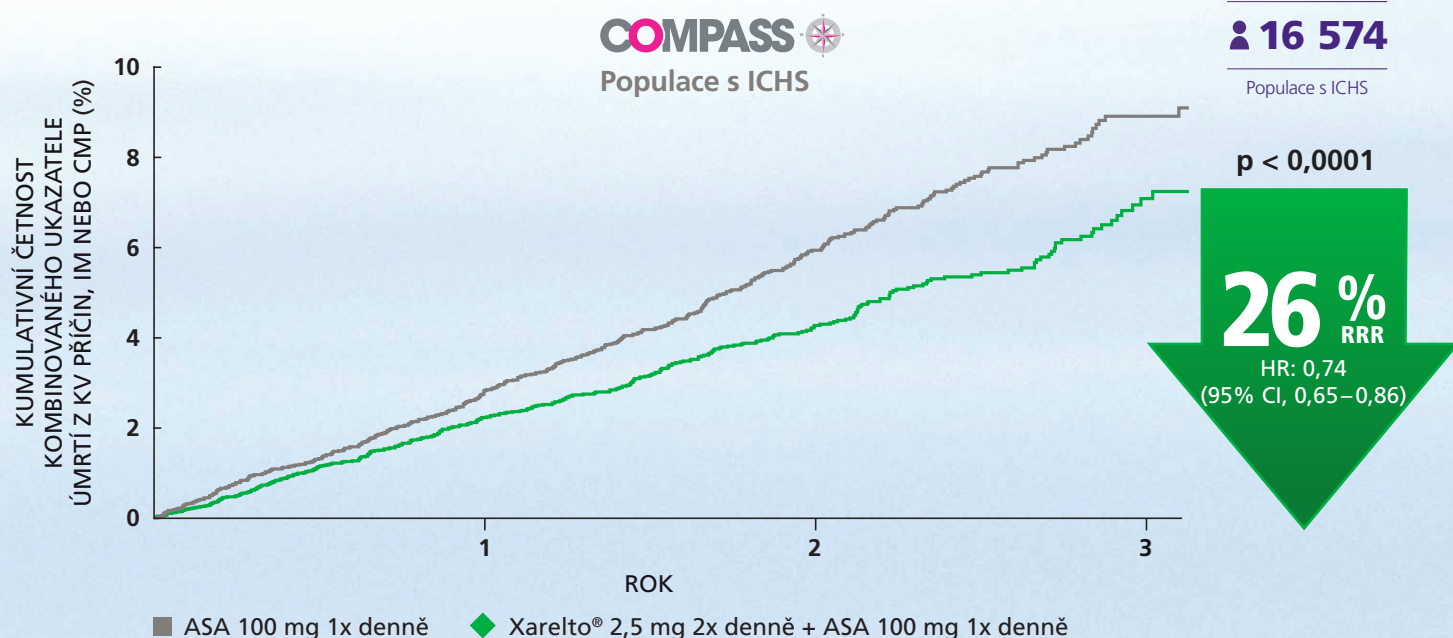
ASA, kyselina acetylsalicylová; ICHS, ischemická choroba srdeční; RRR relativní snížení rizika; RRR = 1 – HR (výpočet společnosti Bayer); HR, poměr rizik
a Sekundární ukazatel u populace s ICHS; CI, konfidenční interval.

Zlepšení standardu léčby



Xarelto® ve vaskulární dávce plus ASA

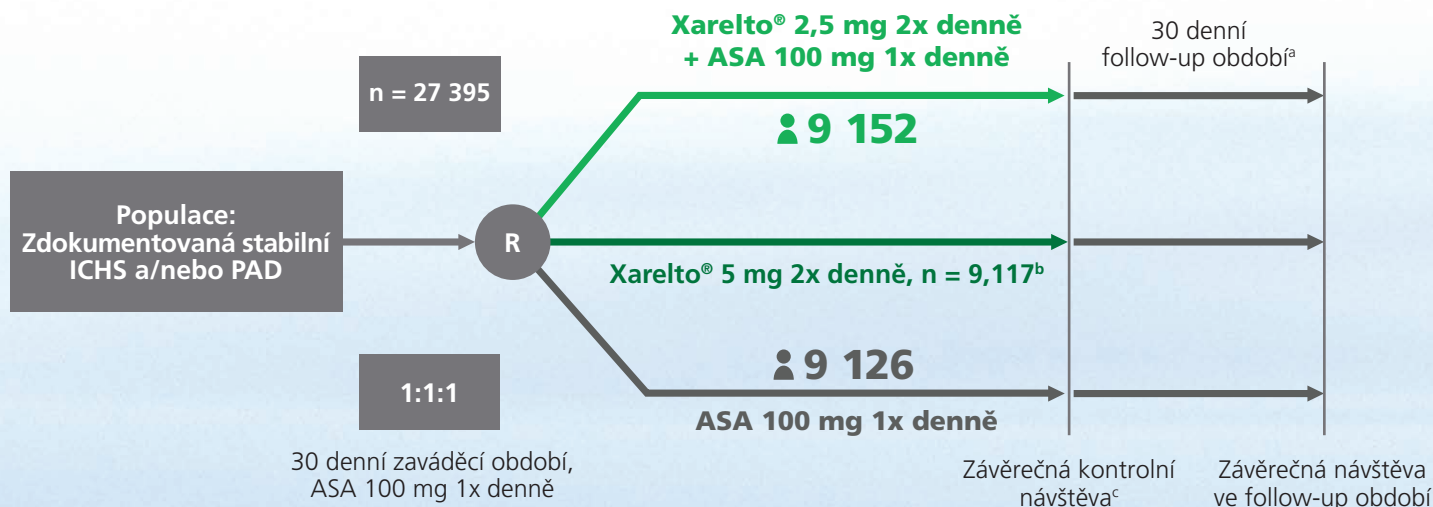
Významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP v porovnání s ASA samotnou.¹



**V celkové populaci studie COMPASS
(Xarelto® + ASA vs. ASA samotná) bylo pozorováno
významné snížení rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP
(24 % RRR).²**

COMPASS – významná studie pro pacienty s chronickou ICHS a/nebo PAD

Design studie:²



Primární cílové parametry:

- ♦ **Účinnost:** závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (definované jako kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody)²
- ♦ **Bezpečnost:** závažné krvácení^d (včetně fatálního krvácení do kritického orgánu nebo oblasti, krvácení v místě chirurgického výkonu vedoucí k reoperaci, nebo jakékoliv krvácení vedoucí k návštěvě nemocnice či hospitalizaci)²

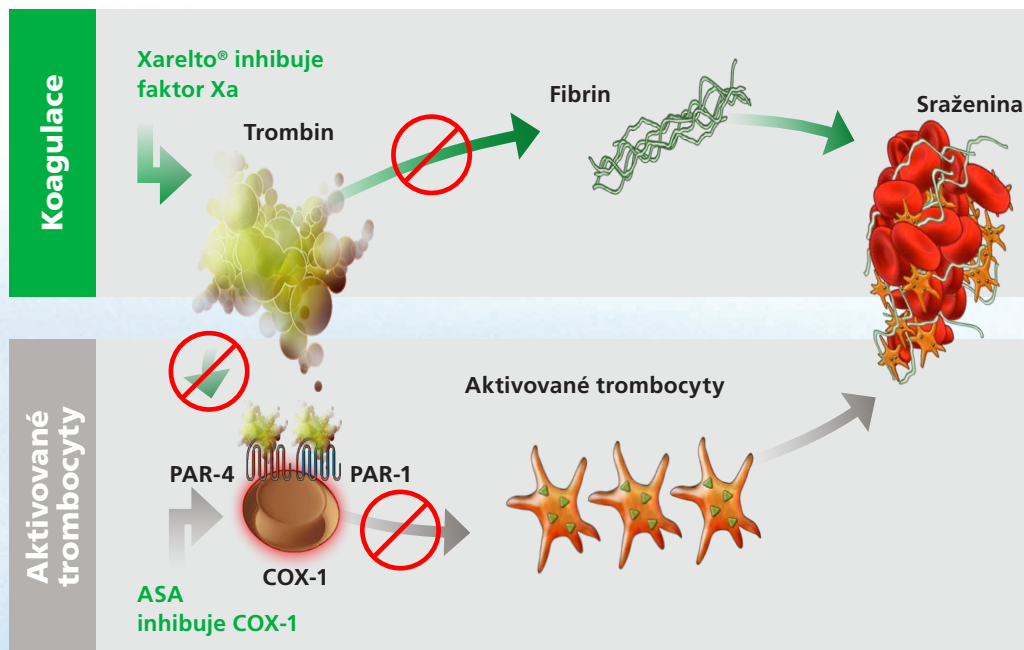
Studie byla předčasně ukončena vzhledem k výrazné účinnosti pozorované v rameni rivaroxabanu 2,5 mg 2x denně + ASA 100 mg 1x denně.

Průměrná doba sledování byla 23 měsíců.^{e,1}

^aPacienti léčeni v souladu se standardní léčbou. ^bRameno léčby s přípravkem Xarelto® 5 mg 2x denně nevykazovalo významný rozdíl v primárním cílovém parametru účinnosti oproti samotné ASA. ^c ≤ 30 dní od požadovaného předem stanoveného počtu příhod. ^dNa základě upravených kritérií krvácení dle ISTH se širší definicí závažného krvácení. ^ePlánované období následného sledování bylo 3–4 roky.⁵

Vhodná duální terapie

Kombinace dvou mechanismů účinku³



Rozdílné dávkování Xarelta v kombinaci s ASA v nové indikaci je založeno na odlišné patofyziologii vzniku arteriálního trombu.

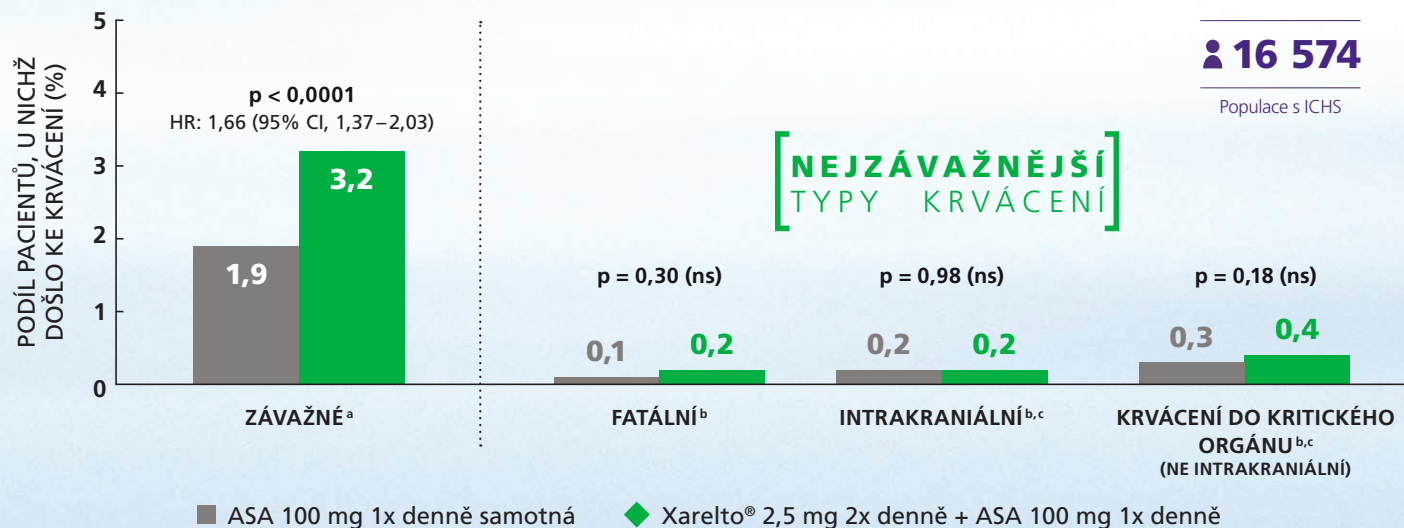


Xarelto® ve vaskulární dávce plus ASA

Duální terapie prokázala lepší KV ochranu^a a ochranu dolních končetin v porovnání se samotnou ASA¹⁻²

^a Ochrana před KV příhodami byla definována jako snížení rizika kombinovaného cílového parametru úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM nebo CMP; ^b 75 – 100 mg; COX, cyklooxygenáza; PAR, proteázou aktivovaný receptor

Vaskulární dávka Xarelta® + ASA nevedla k významnému zvýšení výskytu nejzávažnějších typů krvácení



Obdobná četnost nejzávažnějších typů krvácení jako u ASA samotné¹

Kumulativní riziko jednotlivých typů krvácení v celkové populaci studie COMPASS (Xarelto® + ASA vs. ASA samotná)^a:

- závažné krvácení: 3,9 % vs. 2,5 % (HR: 1,70; 95% CI, 1,40–2,05; p<0.001);
- fatální krvácení: 0,2 % vs. 0,1 % (HR: 1,49; 95% CI, 0,67–3,33; p=0,32);
- nefatální intrakraniální krvácení: 0,4 % vs. 0,3 % (HR: 1,16; 95% CI, 0,67–2,00; p=0,60);
- krvácení do kritického orgánu (nefatální, ne intrakraniální): 0,9 % vs. 0,7 % (HR: 1,28; 95% CI, 0,88–1,86; p=0,20)².

^a Na základě upravených kritérií ISTH s širší definicí závažného krvácení. Hlášená závažná krvácení postihovala gastrointestinální a intrakraniální oblasti, kůži nebo místo injekce a močové cesty.

^b V případě více než jedné příhody závažného krvácení u jednoho pacienta, byla do analýz započtena pouze nejzávažnější příhoda.

^c Nefatální, symptomatické krvácení.

Úhradové podmínky



E/DIA, HEM, GER, INT, KAR (včetně specializace angiolog), NEU

- ♦ **P:** Rivaroxaban 2,5 mg, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou, je hrazen u dospělých pacientů:
- 1. **s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením věnčitých tepen a zároveň onemocněním periferních tepen** (včetně karotických tepen), které je definováno jako intervenční výkon na periferním cévním řečišti v minulosti či provedená končetinová amputace (ne z důvodu traumatu) nebo výskyt intermitentních klaudikací a významná periferní arteriální stenóza (50% a více) nebo předchozí revaskularizace a asymptomatická stenóza (50% a více) karotické tepny.
- 2. **s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením věnčitých tepen a zároveň s renální insuficiencí** (eGFR méně než 60ml/min) **či s přítomností diabetes mellitus.**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Maximální prodejní cena	Maximální úhrada ze ZP	Doplatek
0194233	XARELTO	2,5MG TBL FLM 196 II	6125,23 Kč	6226,48 Kč	0

Úhradové podmínky platné od 1. 11. 2019 se vztahují na 3 typy pacientů



ICHS

PAD

ischemická choroba srdeční + symptomatické PAD



ICHS

DIA

ischemická choroba srdeční + diabetes mellitus



ICHS

RI

ischemická choroba srdeční + renální insuficience

HRAZENO OD 1. 11. 2019
PRO PACIENTY S ICHS

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. **Název přípravku:** Xarelto 2,5 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).^{*} **Dávkování a způsob podání:** AKS: Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti by měli rovněž užívat denní dávku 75–100 mg ASA nebo denní dávku 75–100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidoogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvýšením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvajících déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revaskularizačních zákroků); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parentální antikoagulační léčba. ICHS/PAD: Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75/100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zváženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA plus klopidoogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedávým AKS. Duální protidestičková léčba nebyla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s ICHS/PAD.* Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvójnasobuje, aby se nahradila vynechaná dávka. Dávka se neupravuje s ohledem na věk, hmotnost a pohlaví. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Informace o přechodech z antagonistů vitamínu K a parentálních antikoagulačních na Xarelto a naopak – viz plné znění SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jikové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v místě nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (výjimky – viz plné znění SPC). Souběžná léčba AKS protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitní ischemické ataky (TIA). Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce.* Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidoogrel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelolem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s ICHS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA.* Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit. **Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení** a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů.* Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. Ledvinová nedostatečnost: Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) 15–29 ml/min nutno používat s opatrností, použít se nedoporučuje u pacientů s CrCl nižší než 15 ml/min. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (CrCl 30–49 ml/min) užívajících současné léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. NSAID, kys. acetylsalicylová, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

(SNRI)*). U pacientů s rizikem vědové gastrointestinální choroby lze zvážit profylaktickou léčbu. Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidoogrel/tiklopidin by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení. Jiné rizikové faktory krvácení: rivaroxaban je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například v těchto situacích: krvácivé ponuchy, léčbu neupravená těžká arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze. **Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s** AKS a ICHS/PAD ve věku > 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s ICHS se závažným symptomatickým srdečním selháním*. Pacienti s chlopenními náhradami: Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje. Rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR).^{*} Pacienti s antifosfolipidovým syndromem: Přímé působící perorální antikoagulační (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulační, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.* Spinalní/epidurální anestezie nebo punkce: S použitím v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Více informací – viz plné znění SPC. Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba má být znovu zahájena co nejdříve, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Hladiny rivaroxabanu měřené kalibrováním kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodnutích. Pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. **Interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antismykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známým a příznakům trombózy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.* Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSRI/SNRI: Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, závratě, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, zvýšení transamináz*, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie*, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. **Méně časté:** trombocytóza, trombocytopenie*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT*, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipázy, amylázy. **Vzácné:** žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu*, cholestáza*, hepatitís*, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. **Velmi vzácné:** anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza*, DRESS syndrom*. **Není známo:** kompartment syndrom sekundárně po krvácení, renální selhání/akutní renální selhání sekundárně po krvácení. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047. **Datum poslední revize textu:** 25. července 2019. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika. MA-XAR-CZ-0023-1 08/2019 * Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference:

Souhrn údajů o přípravku Xarelto 2,5 mg potahované tablety. 1. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J. *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 2. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–30. 3. Angiolillo D.J., Capodanno D., Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31(1):17–28.

^{*} Sekundární ukazatel u populace s ICHS. * (HR: 0,74; 95% CI, 0,65–0,86; p<0,0001), * (HR: 0,77; 95% CI, 0,65–0,90; p=0,0012), * (HR: 0,76; 95% CI, 0,66–0,86; p<0,001), * (HR: 0,82; 95% CI, 0,71–0,96; p=0,01), * 75–100 mg

ASA, kyselina acetylsalicylová; ICHS, ischemická choroba srdeční; PAD, symptomatické onemocnění periferních tepen; RRR relativní snížení rizika; RRR = 1 – HR (výpočet společnosti Bayer); HR, poměr rizik; CI, konfidenční interval; ns, nesignifikantní; KV, kardiovaskulární; IM, infarkt myokardu; CMP, cévní mozková příhoda